

## Zur Theorie des Diabetes mellitus.

Von **Martin Jacoby** in Berlin.

Die Hypothesen über das Zustandekommen des Diabetes mellitus gehen bisher entweder von der Annahme einer Störung des Zuckerverbrauchs oder von der Vermutung einer abnorm großen Zuckerbildung aus. Wenn hier eine andere hypothetische Möglichkeit erörtert werden soll, ohne daß neue Versuche mitgeteilt werden, so hat das zunächst äußere Gründe, die ich noch streifen werde. Eine Darlegung meiner Vorstellungen halte ich aber für berechtigt, weil man auf den zu erörternden Wegen zu therapeutischen Gesichtspunkten gelangt, deren praktische Erprobung nur durch den Kliniker erfolgen kann.

Schon vor mehreren Jahren stellten Iwanoff, Young und v. Lebedeff fest, daß der Zuckerabbau durch die Hefezelle auf einem Umwege stattfindet, indem zunächst der Zucker sich mit Phosphorsäure zu einer Zuckerphosphorsäureverbindung paart und erst der Zuckerphosphorsäureester abgebaut wird.

Diese Entdeckungen auf pflanzenphysiologischem Gebiete gaben mir die Anregung, im Jahre 1911/12 in Gemeinschaft mit Herrn Leonidas Doxiades aus Athen zu untersuchen, ob Organe und Blut von Hunden und Kaninchen die Hexosephosphorsäure so spalten, daß der Zucker polarimetrisch und durch Reduktion mit Hilfe der Allihnschen Wägungsmethode nicht mehr nachweisbar ist. Die Zuckerphosphorsäureverbindung stellten wir uns nach den Angaben von Lebedeff dar, von denen wir in einzelnen Punkten abwichen.

Leider mußte Herr Doxiades Ostern 1912 seine Untersuchungen vorläufig unterbrechen und verließ Berlin. Da die Untersuchungen nach seiner Rückkehr wieder aufgenommen werden sollten, blieb die Arbeit unerledigt liegen.

Diese Untersuchungen mit den Organen normaler Tiere, die für mich nur den Vergleich mit den Organen diabetischer Tiere ermöglichen sollten, sind nun inzwischen überflüssig geworden, da Embden<sup>1)</sup> mit zahlreichen Mitarbeitern in groß angelegten Versuchsreihen das Problem bearbeitet hat und zu sehr interessanten Ergebnissen gekommen ist.

Embden ging von der Tatsache aus, daß im Muskel Milchsäure entsteht, ein Prozeß, der wahrscheinlich im Brennpunkt des Muskelchemismus steht. Aus welchem Komplex wird nun die Milchsäure abgespalten? Es zeigte sich, daß parallel mit dem Auftreten von Milchsäure immer das Erscheinen von anorganischer Phosphorsäure nachweisbar ist. Deshalb war die Vermutung berechtigt, daß die Substanz des Muskels, welche bei ihrer Spaltung oder Oxydation die Milchsäure liefert, auch Phosphorsäure enthält. Diesen hypothetischen Komplex, den man im Muskel als Quelle der Milchsäure annehmen muß, bezeichnet Embden mit dem vorläufigen Namen „Lactacidogen“. Es galt also, die Konstitution des Lactacidogens aufzuklären, und Embden kam auf den Gedanken, daß das Lactacidogen mit einer Hexosephosphorsäure identisch sein, oder daß eine solche Verbindung im Komplex des Lactacidogens enthalten sein könne. In der Tat fand sich, daß Muskelsubstanz bei Zusatz von Hexosephosphorsäure mehr Milchsäure und Phosphorsäure als ohne Zusatz bildet.

Es liegt nunmehr natürlich sehr nahe zu untersuchen, ob der Muskel des Diabetikers sich gegenüber der Hexosephosphorsäure anders verhält als das normale Organ. Jedoch wird es zurzeit richtiger sein abzuwarten, ob nicht Embden diese Frage in Erwägung ziehen und experimentell angreifen wird.

Dagegen möchte ich hier auf einen anderen Punkt die Aufmerksamkeit lenken, weil ich es für möglich halte, daß man hier mit neuen Gesichtspunkten dem Diabetesproblem nahekommt. Seit vielen Jahren hielt ich es für wahrscheinlich, daß die synthetischen Funktionen des Organismus beim Diabetes gestört sind. Manches spricht in diesem Sinne. Um aber gleich den Kernpunkt zu berühren: Es ist denkbar und auch experimentell prüfbar, ob die diabetischen Organe die Fähigkeit verlieren, die Synthese der Hexosephosphorsäure auszuführen, womit ihnen die Zuckerverarbeitung sehr erschwert sein könnte. Man könnte

ja nun daran denken, diese Frage so zur Entscheidung zu bringen, daß man prüft, ob der Zuckerkrankte, der Zucker unverändert wieder ausscheidet, die Zuckerphosphorsäureverbindung verarbeitet. Solche Versuche brauchen aber nicht beweisend auszufallen, da die Verbindung zu früh — etwa im Darm — gespalten werden könnte. Wohl aber erscheint es nicht unmöglich, direkt zu prüfen, ob die Diabetikerorgane Phosphorsäure weniger vollkommen in organische Bindung zu bringen vermögen als normale Organe.

In diesem Zusammenhang seien noch einige Punkte von Interesse erwähnt. Levene zeigte, daß tierische Organe Traubenzucker zum Verschwinden bringen, aber nicht durch Abbau, sondern indem auf dem Wege der Synthese ein Polysaccharid entsteht. Vielleicht ist auch diese Synthese beim Diabetes gestört, wie ja auch die Glykogensynthese ein abnormes Verhalten beim Diabetes insofern zeigt, als die Organe anscheinend Glykogen aufbauen, aber schlecht fixieren können. Wir erinnern uns ferner der großen Schwierigkeiten, welchen Cohnheim bei seinen Versuchen über Glykolyse durch tierische Organe begegnete. Nur unter ganz bestimmten Bedingungen sollte ein alkoholischer Extrakt der Pankreasdrüse bei Zufügung zu Muskelbrei das glykolytische Vermögen der Muskeln aktivieren. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß der Zuckerverbrauch eben nur nachweisbar ist, wenn von selbst oder experimentell die Vorbedingung der Phosphorsäureverbindung hergestellt ist.

Da ich nun einmal ausnahmsweise Betrachtungen ohne neue Experimente bringe, so möchte ich gleich auch anderes, was ich seit Jahren über den Diabetes auf dem Herzen habe, hier erwähnen. Im Jahre 1907 teilte Pringsheim mit, daß die Zymasebildung der Hefe von der Ernährung der Zellen mit Aminosäuren abhängig sei. Da ich nun früher die enorme Steigerung der Autolyse bei der Phosphorvergiftung beobachtet hatte, so schlug ich damals einigen Kollegen vor, Diabetiker längere Zeit mit therapeutischen Phosphordosen zu behandeln. Die Versuche wurden ohne abschließende Resultate abgebrochen. Es wäre aber sehr wünschenswert, wenn sie mit Ausdauer wieder aufgenommen würden.

Endlich möchte ich hier eine Betrachtung darüber anstellen, welche Schädigung des Organismus eigentlich als die zentrale beim Diabetes anzusehen ist. Vergegenwärtigen wir uns einmal ganz allgemein die Reihenfolge der genetischen Beziehungen, die in Frage kommen. Unbekannt, sicher mannigfaltig und für uns im Augenblicke ohne Interesse ist die erste Abweichung von der Norm, welche die Störungen des Zuckerstoffwechsels herbeiführt. Wir fragen daher hier nicht danach, ob eine Störung der Pankreasfunktion, eine abnorm im Stoffwechsel der Organe gebildete Substanz, ein exogenes Gift oder eine Infektion die erste Ursache darstellt. Aus den Untersuchungen von Rona und Wilenko ersehen wir jedenfalls, daß nur recht geringfügige Abweichungen der Blutzusammensetzung durch die primäre Noxe verschuldet zu werden brauchen, um den Zuckerverbrauch der Organe zu beeinträchtigen. Denn die Autoren beobachteten, daß das Herz Zucker, der ihm mit dem Blutstrom zufließt, bereits nicht verbraucht, wenn die Reaktion des Blutes in sehr geringem Grade von der Norm abweicht.

Nun hat die Bearbeitung des Diabetesproblems sich in erster Linie immer mit der Stoffwechselseite beschäftigt. Man hat studiert, ob und in welchem Umfange abnorm Zucker gebildet oder Zucker zu wenig verbraucht wird. Gewiß sind das fundamentale Seiten der Frage, und sie haben auch praktische Bedeutung. Denn der Diabetes ist ohne Zweifel in einer Richtung eine Hungerkrankheit, d. h. die Schwierigkeit, die Kohlehydrate dem Organismus als Nahrung zugute kommen zu lassen, und die Herabsetzung der Fähigkeit, im Organismus disponibel werdende Kohlehydrate zu verwerten, führt zu einer Erschwerung der Ernährung. Aber man muß sich klar darüber sein, daß der Zuckerkrankte nicht ausschließlich durch mangelhafte Ernährung leidet und auch sein Untergang nicht allein dadurch verschuldet ist. Dabei wollen wir im Augenblick, um die Sachlage möglichst einfach zu gestalten, von sekundären Folgen des Diabetes, also der Azidosis, absehen. Auch der eigentliche, unkomplizierte Diabetes würde zu eng aufgefaßt werden, wenn man ihn nur als Ernährungsanomalie auffaßt.

Als Vorbereitung für unsere weiteren Betrachtungen möchte ich einmal davon ausgehen, was eigentlich der Diabetiker klagt, weshalb er den Arzt aufsucht. Ein Diabetiker hat einen großen Appetit, scheidet viel Urin aus, er nimmt an Körpergewicht ab,

<sup>1)</sup> Zschr. f. physiol. Chemie 93.

und wenn man den Urin untersucht, so findet man darin Zucker; aber das könnte alles dem Patienten ziemlich gleichgültig sein, das sind an sich keine Beschwerden. Worunter er leidet, sind Symptome des Muskel-Nervensystems, er fühlt sich matt und schwach. Diese Muskelschwäche des Zuckerkranken sollte im Mittelpunkt der Erwägung stehen. Es wäre wünschenswert, sie durch physiologische Untersuchungen qualitativ und quantitativ zu erfassen und zu ermitteln, ob sie wirklich auf mangelhafte Ernährung zurückzuführen ist, oder ob sie nicht dadurch zustandekommt, daß die Muskelsubstanz andauernd mit einem Blute durchströmt wird, dessen Zuckerkonzentration über die Norm erhöht ist.

Es ist ja selbstverständlich, daß der Zuckergehalt des Blutes und noch mehr der des Urins an und für sich therapeutisch gleichgültig ist, also nicht behandelt zu werden braucht. Wenn man sich vielfach, und vielleicht fast zu sehr, danach richtet, so hängt das lediglich damit zusammen, daß der Zuckergehalt des Blutes und des Harns eben meistens dann erhöht ist, wenn die Funktion der Organe gleichzeitig beim Diabetiker Schaden leidet. Sicherlich ist aber dieser Parallelismus nicht vollkommen. Wie wenig zuverlässig der Zuckergehalt des Urins als feinerer Indikator ist, geht schon aus den zahlreichen Blutuntersuchungen der neueren Zeit hervor, welche zeigen, daß der Diabetiker, wie zuerst wohl L. Michaelis und Rona erkannt haben, sehr häufig noch erhöhte Blutzuckerwerte anzeigt, wenn auch der Urin schon zuckerfrei ist. Die Zuckerfreiheit des Urins ist also kein sicherer Beweis für den normalen Zuckergehalt der Flüssigkeit, welche die Organe umspült. Umgekehrt beweist der Zuckergehalt des Harns, und nicht einmal der des Blutes, keineswegs ohne weiteres, daß eine Erkrankung und abnorme Organfunktion vorliegen. Es wiederholt sich hier dasselbe, was auch bei den Symptomen anderer Erkrankungen oft nicht scharf genug in Rechnung gestellt wird. Man muß sich darüber klar sein, daß die Hyperglykämie und die Glykosurie Symptome des Diabetes sind, daß aber nicht etwa immer, wenn diese Symptome nachweisbar, Diabetes vorhanden sein muß.

Wenn wir also die eigentlichen diabetischen Störungen herauschälen wollen, so müssen wir unter Verzicht auf den Nachweis von Abänderungen des Chemismus, unter Vernachlässigung der Ernährungsstörungen, die durch den Hungerzustand infolge unzureichender Verwertung der Kohlehydrate, endlich unter Abtrennung der sekundären Vergiftungssymptome durch die abnorm gebildeten Säuren die Funktionsstörungen aufsuchen, die durch das Kreisen einer zu zuckerreichen Blutflüssigkeit bedingt sind. Sicher ist hier noch wenig. Man nimmt an, daß die Neigung zu Gangrän mit der Hyperglykämie zusammenhängt, nach Loewy und Rosenberg ist das zuerst von Loewy bei Diabetes beobachtete Pupillenphänomen auf Hyperglykämie zu beziehen. Von Wichtigkeit wäre eben, durch Untersuchung der Muskelkraft und der Nervenregbarkeit einen objektiven Maßstab dafür zu gewinnen, ob die Schwäche der Diabetiker mit der Hyperglykämie zusammenhängt. Daß die Schwäche oft auch bestehen bleibt, wenn der Urin entzuckert ist, beweist nichts mehr gegen einen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Muskelschwäche, weil eben die Hyperglykämie zäher als die Glykosurie ist.

Vermutlich ist also der Diabetes neben seiner Bedeutung als Stoffwechselstörung auch eine Zuckervergiftung. Eine dauernde Hyperglykämie würde auch dann für den Organismus schädlich sein, wenn die Ernährung so geregelt wird, daß trotz der Hyperglykämie die Organe genügend Brennstoff erhalten.

Daß die Folgen der Hyperglykämie die eigentlichen diabetischen Störungen bedingen, dafür spricht auch die Tatsache, daß der reine, renale Diabetes, bei dem keine Hyperglykämie besteht, kein eigentlicher Diabetes in bezug auf die Krankheitserscheinungen und ein verhältnismäßig harmloser Prozeß ist.

Nicht ausschließlich der Stoffwechselprozeß, durch den beim Diabetes zu viel Zucker gebildet wird, noch allein die Abnahme der zuckerstörenden Funktion schädigt den Organismus, sondern auch das abnorme, längere Kreisen des Zuckers in dem Blute, das die Organe umspült, ist eine Noxe, welche zum Vergiftungsbild des Diabetes beiträgt.